

# SARS-CoV-2-2019: emergência de uma pandemia

## *SARS-CoV-2-2019: emergence of a pandemic*

Enio Roberto Pietra Pedroso<sup>1</sup> 

### RESUMO

A pandemia associada à emergência do vírus corona-2-2019 associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) representa um desafio imposto ao ser humano e sua sociedade, de forma planetária, com repercussões ainda por serem determinadas em todos os níveis da relação biopsicossocial cultural-espiritual. Constitui-se em um dos desafios mais graves já vividos pela humanidade, e sinaliza para a ocorrência de outras emergências e reemergências de doenças, em situações similares e episódicas, e que expressam a vulnerabilidade e imponderabilidade humanas, e requer reflexão sobre o autoconhecimento e o respeito aos limites da sua dignidade e da natureza. Esta revisão constitui-se em esforço para resumir de forma simples e prática a quantidade de aspectos significativos ao conhecimento que se apresenta de forma avassaladora que acompanha a virologia, epidemiologia, clínica, diagnóstico, terapêutica e prevenção da doença pelo SARS-CoV-2, para que possa ser entendida e facilitada sua abordagem.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Pandemia; COVID-2019; Doença Respiratória.

### ABSTRACT

The pandemic associated with the emergence of the SARS-CoV-2 represents a challenge imposed on human beings and their society, on a planetary basis, with repercussions yet to be determined at all levels of the biopsychosocial cultural-spiritual relationship. It represents one of the most serious challenges humankind has ever experienced, and signals the occurrence of other emergencies and reemergence's of diseases, in similar and episodic situations, which express human vulnerability and weightlessness, and requires reflection on self-knowledge and respect for limits of their dignity. This review is an effort to summarize in a simple and practical way the amount of significant aspects to the knowledge that is presented in an overwhelming way that accompanies the virology, epidemiology, clinic, diagnosis, therapy, and prevention of the disease by the SARS-CoV-2, so that its approach can be understood and facilitated.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Pandemic; COVID-2019; Respiratory Disease.

<sup>1</sup> Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

#### Editor Associado Responsável:

José Maria Peixoto

#### Autor Correspondente:

Enio Roberto Pietra Pedroso

E-mail: eniopietra@gmail.com

#### Instituição:

Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

#### Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 29 Junho 2022.

Aprovado em: 31 Julho 2022.

Data de Publicação: 13 Dezembro 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32216

## INTRODUÇÃO

A contemporaneidade tem se caracterizada pela banalização e fugacidade das relações humanas, e de tecnocratização das suas atividades; como se a humanidade se resumisse à técnica, e só ela pudesse salvar as pessoas da dificuldade de enfrentar os desafios naturais da vida. A dificuldade de entender a travessia humana, que precisa ser aprendida com o próprio ser humano, tem provocado desilusão, desatenção, dificuldade de perceber a si mesmo, agonia com a evolução da tecnologia que apresenta um novo conhecimento em cada 48 horas, sem oportunidade de sua reflexão, e crítica sobre a vida. O resultado é o desajuste nas relações humanas, a dificuldade de transformar informação em conhecimento, aliado da prática e treinamento, que propicia saber e equilíbrio, que se transformam em sabedoria. O ímpeto é de responder ao como fazer, de forma maniqueísta e não ao porquê fazer. Observa-se o risco e a vulnerabilidade crescentes, e mesmo a autodestruição, como se observa na ocorrência de quase um milhão de pessoas que suicidam anualmente, na última década, em todo o mundo; e de um a três milhões de abortos clandestinos por ano, no Brasil.

Neste momento em que se vive com tamanha aflição, em meio à vulnerabilidade, imponderabilidade, perda da autonomia, da percepção da finitude, resta o desafio de ser solidário, resignado, ativo em defesa da vida de todos; salta a percepção da graça de estar vivo, da imensa influência sobre a saúde dos bens sociais como educação, liberdade de expressão, trabalho digno, seguridade social, moradia, respeito e dignidade para as dessemelhanças, e igualdade social. É evidente como o bem-estar depende da contribuição de todas as pessoas. A base para isso, inclusive, aquela relacionada à educação formal ou não, é o autoconhecimento, como busca contínua de se entender como pessoa e o semelhante, em conhecer o próprio limite, conviver com o respeito e dignidade a si, ao outro, à natureza, à vida, exercer dignamente a compaixão. A saúde é o maior bem que dispõe o ser vivo.

O destino do Brasil, do mundo, do ser humano; depende da interrupção da ignorância, da miséria, da absorção acrítica das informações que não são traduzidas em conhecimento e saber; da valorização do capital, em detrimento da pessoa. A igualdade social com os bens que as sete maiores economias possuem, requerem quatro planetas Terra! Só a solidariedade conduz à dignidade, respeito e cuidado com a vida, cidadania, harmonia com a natureza, solidariedade que potencializa o afeto e distribui com equanimidade bens sociais renováveis, vida digna e prazerosa, justiça social e paz. Esse é o aprendizado que o SARS-CoV-2 está a mostrar.

## MÉTODOS

Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed entre 1/1/2020 a 6/6/2022, em língua inglesa de dados epidemiológicos, virológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos, prevenção e profilaxia sobre a infecção pandêmica determinada pelo SARS-CoV-2, por intermédio das palavras-chaves: SARS-CoV-2, pandemia, COVID-19, doença respiratória.

Foram selecionados para inclusão neste ensaio, os artigos com a maior casuística dentre aqueles associados aos ensaios clínicos randomizados, metanálises e diretrizes de consenso, o que resultou em 432 trabalhos, restringidos a 39 diretrizes de consenso, com o objetivo de tornar o assunto de maior publicação médica em todos os tempos e de impacto atual sobre a existência humana, compreensível e prático em sua abordagem para que o desafio, a que todos estão submetidos, seja ultrapassado o mais rapidamente possível.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Várias são as considerações que podem ser elaboradas para o conhecimento das relações entre o SARS-CoV-2 e o ser humano, como:

1. Os vírus corona (*CoVb*) são encontrados em humanos e outros mamíferos, como cães, gatos, galinhas, gado, porcos e pássaros, e podem causar problemas respiratórios, gastrointestinais e neurológicos. Os tipos mais comuns são 229E, OC43, NL63 e HKU1, e causam sintomatologia similar ao do resfriado, em pessoas imunocompetentes<sup>1,2</sup>;
2. É a terceira vez que, nos últimos 20 anos, os *CoVb* se responsabilizam por doença humana grave<sup>1,2</sup>. Nas vezes anteriores associou-se ao *CoVb-1* associado à SRAG e à síndrome respiratória do Oriente Médio (SROM);
3. Em 2019 emergiu o SARS-CoV-2, por intermédio de mutações ou recombinações de seu ácido nucléico (como ocorreu com o vírus influenza em 2009 que recombinau partes de vírus humano, avícola e porcino, no México, e se transformou em H1N1-pdm-2009. Os vírus com base em ARN (como é o *CoVb*) tendem a realizar 100 vezes mais mutações do que aqueles que contêm ADN (o que ajuda a entender porque a imunização para o vírus influenza deve ser frequente, usualmente anual). Esta perspectiva de recombinação do ácido nucléico o tornou mais infectivo (capaz de se disseminar) e de penetrar em células humanas por intermédio de receptores específicos, um deles associado à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) ou inespecíficos, quando comparado ao seu congêneres *CoVb-1*<sup>1-3</sup>;
4. Admite-se que os morcegos sejam, o reservatório natural do SARS-CoV-2, mas o ser humano pode ter sido infectado por intermédio do pangolim<sup>3</sup>;
5. Como todo vírus, o *CoVb* é parasita obrigatório, e precisa das estruturas celulares para sua reconstituição. A recombinação e variação genéticas permitem aos *CoVb* se adaptarem e infectarem novos hospedeiros, de forma zoonótica ou antropozoonótica. O SARS-CoV-2 não é, até agora, antropofílico, mas antropozoonótico. Continua em seu habitat zoonótico e adaptado, aparentemente, a todos os ecossistemas planetários, portanto, capaz de novos e variados ciclos com possibilidades antropofílicas, e mutações imprevisíveis;

6. O SARS-CoV-2 apresenta diâmetro de 60 a 140nm e espículas (como espiga) na superfície de seu capsídeo (proteína S de *spike*), que varia entre 9 a 12nm, com aparência de coroa, que lhe confere o nome de coroa. É um vírus ARN de cadeia simples positiva (genoma linear) com mais de 30.000 bases de comprimento, envelopados, incapaz de acumularem mutações frequentes, e bem semelhante ao *CoVb-1* da SRAG, e pode o tornar mais estável geneticamente<sup>3,4</sup>;
7. A sua transmissão se faz por intermédio de gotículas expelidas durante a conversa, tosse, espirro, grito e aerossóis. A exposição pode ocorrer diante de contactantes assintomáticos situados à distância de até 1,5 a 2m, de forma prolongada (pelo menos durante 15 minutos), ou por menos tempo se são sintomáticos (tosse)<sup>3-5</sup>. É possível disseminar-se por intermédio da superfície de objetos<sup>3,4</sup>. Estima-se que 48% a 62% da transmissão ocorra por intermédio de portadores pré-sintomáticos<sup>3-5</sup>. A sua velocidade de transmissão ocorre desde uma pessoa para outra ou para mais de 10; na dependência da probabilidade de seus contatos (explicado há mais de um milênio pela teoria miasmática). O seu período de transmissão é variável desde 3 a 5 até 10 a 14 dias, mas o vírus pode perdurar na orofaringe e nas fezes por até 50 dias<sup>4</sup>. A transmissão vertical pode ocorrer e, com poucos casos descritos, as alterações associadas são de leve intensidade e o vírus não é encontrado no leite materno<sup>4</sup>;
8. A proteína S é a sua principal chave para penetrar nas células hospedeiras, ao se ligar com afinidade aos seus receptores da ECA2. Essa ligação possibilita que duas proteases, furina e serina protease de membrana do tipo 2 (*TMPRLRS*), promovam a clivagem da proteína S, o que permite a fusão do capsídeo viral à membrana celular e, a seguir, a inserção de seu ARN, nas células das vias aéreas superiores e inferiores, e a ordem de produzir proteínas virais, provocando morte celular, liberação de milhões de novos vírus que infectam outras células, e outras pessoas. Não existem evidências de que medicamentos que atuam sobre o receptor de ECA2 (hipotensores), alterem o seu processo de penetração<sup>1,2,4</sup>;
9. O SARS-CoV-2, como qualquer vírus, pode adquirir, durante a sua replicação, mutações distintas de sua origem, e que o modificam, constituindo-se em linhagem que passa a ser chamada de variante. As variantes, apesar de surgirem nos mais diversos locais do mundo, possuem semelhanças em seu comportamento, sugerindo alguma convergência evolutiva. Os riscos que as acompanham associam-se à redução de sua susceptibilidade vacinal, aumento da infectividade (disseminação) e da patogenicidade (doença e sua gravidade). Por isso é necessária a análise genômica para que sejam identificadas precocemente e analisadas em seu comportamento epidemiológico, clínico, terapêutico e em relação à resposta vacinal.

Várias foram as variantes consideradas de interesse humano (variantes de preocupação) até agora identificadas, como: Alfa (antiga B.1.1.7); Beta (antiga B.1.351); Gama (antiga P.1); Delta (antiga B.1.617.2); e Ômicron (BA.1 e sua subvariante BA.2); identificadas inicialmente no Reino Unido, em setembro de 2020; na África do Sul, em dezembro de 2020; no Brasil, em dezembro de 2020; Delta (antiga B.1.617.2), na Índia, em outubro de 2020; e Ômicron, no sul da África ao final de 2020; cuja importância decorre de serem mais transmissíveis, capazes de escaparem da imunidade adquirida (via vacina ou infecção natural), ou patogênicas, respectivamente. A Alfa foi a primeira variante com 22 mutações ao todo, a mais importante a N501Y, que intensifica a ligação entre o vírus e as células humanas. A sua transmissibilidade situa-se entre 30 e 50% maior do que a das linhagens anteriores, com aumento no risco de hospitalização e maior mortalidade. A sua sensibilidade às vacinas é igual à linhagem original. Foi responsável pela segunda onda da pandemia no Reino Unido, grande parte da Europa e nos Estados Unidos. A Beta possui alterações comuns à Alfa (N501Y) e outras duas, na ponta da espícula (K417N) que estimula a sua ligação nas células humanas, e a E484K, que pode ajudar o vírus a escapar dos anticorpos. É menos transmissível que a Alfa, sendo preocupante a sua possível associação com o aumento de mortalidade em pacientes hospitalizados e o escape da resposta imune, que pode favorecer a reinfeção e alterar a ação dos imunizantes disponíveis, entretanto, as vacinas Ad26.COV 2.5 da Janssen e Comirnaty, da Pfizer, continuam protegendo contra essa variante na sua capacidade de provocar casos graves e moderados. A sua disseminação atingiu os Estados Unidos, Canadá e outros 58 países. A Gama é muito parecida com a Beta, com as mesmas mutações principais na espícula do vírus. É mais transmissível, disseminando-se rapidamente pelo Brasil, com graves repercussões entre março e abril de 2021, com taxa de ataque (quantas pessoas um indivíduo doente infecta) semelhante à Alfa, entre 1,6 e 1,4, ante 0,8 da linhagem original. Pode escapar dos anticorpos adquiridos em contatos anteriores com outras linhagens virais, podendo-se associar com reinfeção. Pode ser mais patogênica e aumentar o risco de hospitalização. É provável que seja responsável por nove em cada 10 casos, e de cerca de 70% dos óbitos, no Brasil. A imunidade obtida pelos imunizantes Coronavac, Covishield (AstraZeneca) e Comirnaty (Pfizer) é mantida diante da variante Gama. A Delta possui mais de 12 mutações, sendo especialmente de preocupação a E484Q, semelhante às observadas nas variantes Beta e Gama, e a L452R, que podem ajudar o vírus a escapar dos anticorpos.

Parece ser a mais contagiosa de todas as variantes, com estimativa de que seja entre 40 e 60% mais transmissível do que a Alfa, e capaz de provocar surtos onde a Alfa era predominante, com possível risco maior de hospitalizações. A proteção atingida à essa variante pelos imunizantes da Pfizer (96%) e AstraZeneca (92%) é mantida após a administração de duas doses das vacinas. A Ômicron não se desenvolveu a partir de nenhuma das variantes mais comuns, já que não possui mutações semelhantes à Alfa, Beta, Gama ou Delta. O seu papel epidemiológico e clínico ainda está para ser determinado. A subvariante BA.2 é 1,5 vez mais contagiosa que a cepa original. Possui quatro sublinhagens: BA.1 (original), BA.1.1, BA.2 e BA.3, sem evidências de que seja mais grave do que a linhagem BA.1<sup>5-11</sup>;

10. A metodologia epidemiológica permite entender a dinâmica de todas as doenças, especialmente as infecciosas; e, o uso apropriado do conceito de  $R_t$  orienta a tomada de várias decisões, que podem interferir sobre a defesa e a preservação da vida<sup>4</sup>. O entendimento do  $R_t$  requer, também, entender o que é  $R_0$ , endemia, epidemia e pandemia. A endemia consiste na ocorrência do agravo especificado, em seu número esperado, em dada região, em determinado período de tempo, baseada na sua ocorrência em anos anteriores, podendo ter variações sazonais em seu comportamento usual. A epidemia constitui-se na ocorrência do agravo além da média (ou mediana) histórica esperada. Neste caso, o agravo surge, geralmente, de forma súbita, e se propaga por certo tempo, e em certa região, acometendo, em geral, número elevado de pessoas. A pandemia é a epidemia que se dissemina por vários países, de diferentes continentes, como se observa com a COVID-19. O conceito de  $R_0$  associa-se com a capacidade de contágio de um microrganismo. A doença infecciosa torna-se endêmica quando, em média, cada pessoa infectada, contamina outra pessoa ( $R_0=1$ ). A presença de uma doença com  $R_0$  maior do que 1 indica que o número de pessoas infectadas será exponencial, o que determinará a epidemia. A presença de  $R_0$  inferior a 1 indica extinção da doença, naquele momento. Em momento crítico da pandemia o  $R_0$  atingiu valores cerca de 3, isto é, cada pessoa infecta três, e assim por diante, em escala exponencial. É preciso entender, durante o curso de uma epidemia, como o  $R_0$  (medida estática) evolui, para mais ou menos, na dependência das medidas adotadas (medida dinâmica). Essa medida do  $R_0$  no tempo é descrita como  $R_t$  (velocidade de contágio). É preciso entender como essa evolução pode ser alterada. O resultado das medidas para controle da COVID-19 pode demorar pelo menos duas semanas (o que se relaciona com a transição do período de incubação para o de estado, momento de sua maior disseminação).

Até o final de maio de 2022 infectaram-se e faleceram, cerca de 540 milhões e 6,4 milhões de pessoas, em todo o mundo, respectivamente<sup>4</sup>;

11. O SARS-CoV-2 possui tropismo especial para as células das vias aéreas, endoteliais, gastrointestinais, neurológicas e mielóides. Pode-se prever, portanto, sua associação com todas as células com origem embriológica similar, o que indica a probabilidade de afetar quase todos os tecidos. A penetração viral ultrapassa todas as barreiras constituídas pelo muco secretado pelas células caliciformes, movimento ciliar, mucosas, e a imunidade inata; e se continua pelo período de incubação e de estado da doença. A variabilidade da resposta à infecção depende do hospedeiro (defesa inata-genética ou adquirida, idade, hábitos, comorbidades), e da carga viral. A defesa humana imunológica depende da imunidade inata celular e humoral, entretanto, vários microrganismos podem subverter, bloquear, ou propiciar permissividade ao agente ou a associação de patógenos, como ocorre, por exemplo, com o *S. mansoni* e a *Salmonella typhi*, o vírus do sarampo e o *Staphylococcus*, os vírus B e delta da hepatite, o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e agentes oportunistas e, provavelmente, o bloqueio pelo *CoVb-1-SRAG* sobre a ação do interferon. Os LTC8D citotóxicos são de grande importância em relação à resistência antiviral. Na doença provocada pelo SARS-CoV-2, parece haver exaustão dos LT, com linfocitopenia, como ocorre na síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), e desvio fenotípico para  $LTh^{4-11}$ , que se constitui em forma inadequada para a supressão viral e aquisição de imunidade<sup>4,5</sup>. A produção de anticorpos ocorre até 20 ou 15 dias após a exposição ao SARS-CoV-2, ou ao aparecimento da sintomatologia, respectivamente<sup>11</sup>. Os anticorpos IgA são encontrados no sangue e na saliva, e podem desempenhar papel fundamental na imunidade. Observa-se que, apesar dessa citotoxicidade sobre os LT, ocorre o desenvolvimento de memória imunológica e resistência à reinfecção. Cerca de metade da população mundial possui capacidade imunológica para enfrentar o SARS-CoV-2, sendo evidenciados domínios do genoma dos *CoVb* capazes de promover reação cruzada entre eles. Essa reserva imunológica, provavelmente relacionada aos encontros anteriores do ser humano com os *CoVb*, pode explicar, em parte, a variabilidade das taxas de infecção observadas em várias regiões do planeta. A imunidade celular contra o SARS-CoV-2 é observada em pessoas que em 2003 foram infectadas pelo *CoVb-1-SRAG*, e presente 17 anos após; indício excepcional de proteção duradoura para a doença pelo SARS-CoV-2. A replicação viral destrói, principalmente, as células das unidades bronquíolo-alveolares e gastrointestinais, intermediada por grande variabilidade de reação do sistema imunológico (como citocinas) e que pode agravar a lesão textural<sup>12,13</sup>.

A ECA2, e a *TMPRSS2* estão presentes, particularmente, na célula epitelial alveolar tipo II<sup>13</sup>. A resposta inflamatória ao vírus, inata ou adaptativa, humoral e celular, altera a linfopoiese e promove apoptose linfocitária. Observa-se, como sucede com outros vírus respiratórios como influenza, linfocitopenia em decorrência da infecção e destruição dos LT. Esses fenômenos determinam alteração da integridade da barreira endotelial à medida que aumenta a replicação viral. O processo inflamatório a que são submetidas as células endoteliais capilares pulmonares, acentuam a resposta inflamatória, com recrutamento de monócitos e neutrófilos<sup>6-8</sup>. O resultado é o desenvolvimento de infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e edema que se expressam ao estudo imagiológico à semelhança de vidro fosco. Os espaços alveolares são preenchidos com formação de membrana hialina, o que provoca insuficiência respiratória aguda em fase inicial<sup>12-14</sup>. A ação da bradicinina determina o surgimento de angioedema pulmonar, lesão da barreira endotelial, incapacidade de realizar a hematose. Esses fenômenos são seguidos de ativação e consumo dos elementos da coagulação<sup>12,14</sup>, observando-se, em 71% dos pacientes que faleceram, o desencadeamento de coagulação intravascular disseminada (SCIVD)<sup>12-15</sup>. Os fenômenos trombóticos podem determinar ainda trombose venosa profunda e arterial por isquemia periférica, acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI), infarto agudo do miocárdio (IAM), tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>12-14</sup>. O resultado final é o desenvolvimento de falência orgânica múltipla (FOM). A resposta humana a esta agressão, parece ser individual, agravada por várias situações fisiopatogenéticas especiais, e responsáveis por sua elevada letalidade (50%), e que se caracterizam por base inflamatória contínua, ou afetada por modulações endógenas ou exógenas. Essa variabilidade imprevisível da reação inflamatória, desempenha papel central em sua gravidade. A resposta inflamatória, determinada por sinalizadores de infecção viral e lesão celular, como inflamassomas e TLR, estimula a produção de citocinas inflamatórias dependentes de células mielóides (IL-1; IL-6; quimiocinas), que são ampliadas pela ação de macrófagos e citocinas inflamatórias e que de forma deletéria são responsáveis pelas lesões mais graves celulares e texturais, e, em consequência, pela FOM. Essas alterações podem ser desde benignas, o que pode atingir mais de 85% das pessoas; mas, nos restantes, caracteriza-se por esfacelo e trombose, mais intensa nos pneumócitos I e II, com probabilidade de determinar perda total da ventilação-perfusão e da função bronquíolo-alveolar, em até 50% das vezes, em populações especiais, com recuperação às custas

de hiperplasia do epitélio endotelial ou alveolar por intermédio de células gigantes, do tipo sincisial e a seguir colágeno e infiltrado intersticial; e, ao mesmo tempo, destruição de hemácias, com retirada do ferro de seu interior, à semelhança do que ocorre no hepatócito associado à malária maligna. A fibrose pulmonar pode ser esperada em sua evolução, com resultados imprevisíveis, incluindo perda progressiva e mantida da hematose. A trombose associa-se ao estado de intensa inflamação, como ocorre em qualquer processo fisiopatológico, com fenômenos tromboembólicos venoarteriais, como se observa na septicemia, pós-operatórios, neoplasias e autoimunidades<sup>13</sup>. A ação citopática direta do vírus sobre o endotélio provoca o desencadeamento de vasculite, efeito pró-trombótico<sup>14</sup>, e o desenvolvimento de microtrombos nos pulmões e sistêmicos<sup>13-15</sup>. A resposta inflamatória humana pode também ser tão intensa que poderá bloquear a capacidade de produzir memória tardia para novos ataques virais, e reduzir muito a capacidade populacional de se proteger, repercutindo sobre o risco de determinar novos ataques em pessoas já infectadas anteriormente, com novas ondas epidemiológicas, ou respostas exacerbadas e patologicamente ainda imprevisíveis, como se observa no tétano, difteria ou dengue (com espécies diferentes). A velocidade e intensidade dos processos fisiopatológicos observados (carga viral inicial ou inóculos repetidos), e a dependência da especificidade da resposta de defesa humana, são fatores determinantes da letalidade/mortalidade/morbidade/incidência da doença pelo SARS-CoV-2, portanto, relacionada também ao hospedeiro, o que pode ser esperada para ataques epidemiológicos únicos ou repetidos<sup>15-20</sup>;

12. A doença pelo SARS-CoV-2 apresenta-se de forma multifacetada, desde assintomática até de gravidade extrema e letal. Apresenta períodos de incubação de 5,1 dias (7 a 14 dias ou mais), de progressão (horas), de estado (14 ou mais dias), de convalescência (poucos dias), e com recuperação completa ou interrompida sua evolução pela morte do hospedeiro. O tempo médio de início da sintomatologia, após a exposição ao vírus, é de 5 dias e, em 97,5% das pessoas, ocorrem até 11,5 dias após<sup>16,17</sup>. Em cerca de 80 a 90% dos pacientes a sintomatologia é leve ou ausente, entretanto, nos restantes, pode levar à internação hospitalar. A prevalência de disfunção orgânica varia desde 3,4% a 15% dos casos diagnosticados<sup>14</sup>. As queixas mais comuns são de febre, tosse seca e dispneia, observadas em 5% e 20% dos pacientes ambulatoriais e hospitalizados, respectivamente. Observa-se em pacientes hospitalizados<sup>15</sup>: febre (70%-90%), tosse seca (60%-86%), dispneia (53%-80%), fadiga (38%), mialgia (15%-44%);

náusea, vômito ou diarreia (15%-39%), cefaleia, fraqueza (25%), rinorreia (7%), anosmia ou ageusia (3%). As complicações mais observadas em pacientes hospitalizados incluem<sup>15</sup>: pneumonia (75%); SRAG (15%); lesão hepática aguda caracterizada pela elevação de enzimas aspartato/alanina e bilirrubina (19%); elevação da troponina (7%-17%), insuficiência cardíaca (IC) aguda, disritmias e miocardite; tromboembolismo (TE) venoso e arterial (10%-25%); lesão renal aguda (9%); lesões neurológicas, incluindo alteração da consciência (8%), doença cerebrovascular (DC) aguda (3%); e choque (6%). As complicações raras em pacientes graves incluem resposta inflamatória aguda com elevação e ativação de macrófagos, com linfocitose hemofagocítica secundária. Os idosos com comorbidades possuem maior risco de evolução letal, em especial, devido à insuficiência ventilatória aguda e ventilação mecânica (VM), devido à SRAG e FOM<sup>15</sup>;

13. É instigante a observação de saturação de oxigênio sanguíneo muito baixa e ausência de sensação de dispneia, nomeada como “feliz hipoxemia”. A dispneia é relatada apenas em 19% dos pacientes com SRAG; e, 62% daqueles com doença grave; e 42% dos intubados, ventilados, falecidos; respectivamente, não tinham a sensação de dispneia, mas apresentavam taquicardia, taquipneia e alcalose respiratória. Esses dados indicam desconexão entre o estado de hipóxia identificado pelo cérebro, expresso como sensação de “falta de fôlego”. Não existem explicações, ainda, para essas correlações anatomopatológicas, mas podem se associar com lesões nos sensores neuronais aferentes da hipóxia, pelo efeito viral direto nas mitocôndrias ou fibras nervosas e intensa ação de citocinas<sup>16</sup>;
14. A recuperação ao nível anterior de saúde ocorre em 14-21 dias, em 65% das pessoas com teste positivo para o SARS-CoV-2. Pode evoluir, em cerca de 10% dos pacientes, após 21 dias de seu período de estado, de forma prolongada (pós-aguda) ou ultrapassar mais de 12 semanas (crônica), à semelhança da mononucleose infecciosa, *CoVb-1*-SRAG e SROM. Essa evolução pode decorrer de: viremia persistente, recidiva, reinfecção, reações inflamatórias ou imunológicas, descondicionamento físico ou fatores mentais (tensão pós-traumática). A sintomatologia prolongada decorre de alterações: a) gerais: síndrome febril, exantema (maculopapulas, vesículas, urticárias), descontrole de doenças de base (diabetes mellitus, IC, hipertensão arterial sistêmica, asma brônquica), desnutrição; b) cardiorrespiratórias: dispneia prolongada, tosse; sequelas de TE, miocardite, pericardite, IAM, arritmias; c) locomotoras: astenia, mialgia, sarcopenia; d) neuropsiquiátricas: alterações da cognição, depressão, *delirium*, cefaleia, sequelas de encefalite, neuropatias cranianas; e) gastrintestinais: diarreia, dispepsia.

A recuperação ocorre, na maioria dos casos, de forma espontânea e lenta, com base no suporte clínico geral, apoio familiar e psicológico, dieta, exercício (inclusive com técnicas específicas de ventilação), e sintomáticos. A base da avaliação desses pacientes é a vigilância clínica, nem sempre requerendo a realização de exames complementares. É preciso atenção para excluir a presença de: anemia, febre, inflamação ou infecção crônica (proteína C-reativa elevada, leucocitose, ferritina elevada), alterações cardiovasculares (troponina, dímero D), alterações pleuropulmonares (telerradiografia de tórax). É frequente a necessidade de reabilitação pulmonar para ajudar na recuperação<sup>17</sup>;

15. A base clínico-epidemiológica do diagnóstico é constituída pela avaliação do ARN viral, por intermédio de exames que detectam o vírus, obtido por intermédio da coleta por cotonete (*swab*) em espécime clínico oronasal ou broncoalveolar. A identificação do vírus com elevadas sensibilidade e especificidade é essencial para o controle epidemiológico (rastreamento de contato, isolamento social, identificação de mutantes/variantes virais), diagnóstico, cura, resposta vacinal, identificação de doadores de sangue e plasma hiperimune. Os exames disponíveis que podem detectar o vírus são: a) RCP-RT (reação em cadeia de polimerase em tempo real): considerado padrão-ouro para diagnosticar a COVID-19. Esse exame identifica a presença do material genético do SARS-CoV-2 em espécime clínico coletado da nasoro-faringe do paciente. O ideal é ser realizado na primeira semana do aparecimento da sintomatologia, preferencialmente, antes do 12º dia, momento em que a carga viral está mais elevada, o que significa mais facilidade de detectar o seu ARN. Este exame, realizado no momento correto, possui confiabilidade acima de 90%, e dificilmente apresenta resultado falso positivo. O resultado do exame é, usualmente, entregue em até dois dias. O resultado positivo da RCP-TR resulta na determinação de estratégias, como isolamento do paciente, e plano terapêutico, e indicação do exame em contatos sintomáticos ou assintomáticos; b) *POCT-PCR* (*Point of Care Test* para PCR): o espécime clínico é coletado de secreção do nariz e garganta pelo cotonete, em laboratórios hospitalares, com a vantagem dos resultados saírem em minutos, o que agiliza a conduta clínica no hospital; c) sequenciamento genético, Sanger: usa a metodologia de sequenciamento, sem a necessidade de reagentes para extrair o ARN do SARS-CoV-2, tornando-o muito prático e ágil. Apresenta a mesma precisão da RCP-TR; d) *Crispr* (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*): consiste na técnica de análise de conjunto de repetições palindrômicas curtas regularmente interespaçadas, e se refere a uma região do genoma caracterizada pela presença de sequências de ADN curtas e repetidas.

Constitui-se em técnica de edição gênica, com acurácia semelhante à RCP-TR, e demanda cerca de uma hora para identificar o ARN do vírus. O material biológico é coletado da mesma forma que a RCP-TR. Os exames disponíveis que podem detectar a presença de anticorpos, identifica quem já teve contato com o SARS-CoV-2 ou quem teve a doença. É realizado em amostra de sangue, que deve ser coletado após sete ou 10 dias do surgimento da sintomatologia. Os testes sorológicos para COVID-19 detectam a presença dos anticorpos da classe IgA, IgM (que aparecem mais precocemente, em geral em torno de 10 dias após a infecção) e IgG (depois de cerca de 15 dias). Na COVID-19 estes diferentes tipos de anticorpos surgem em mesmo momento (chamado de sincronismo). Existem várias tecnologias disponíveis, como: a) imunoensaio enzimático (*ELISA*): que revela a presença de IgA e IgG; b) quimioluminescência (*CLIA*): é baseado na emissão de luz produzida por reações químicas e discrimina IgM (fase aguda da doença) e IgG (anticorpos de memória); c) eletroquimioluminescência (*ECLIA*): identifica os anticorpos totais sem fazer diferenciação entre eles. Os testes sorológicos apresentam menor sensibilidade para o diagnóstico da doença quando comparados à RCP-TR, por isso não é recomendado para o diagnóstico. Há maior risco de resultado falso negativo se forem realizados logo no início da sintomatologia, desde que a produção de anticorpos pode não ser suficiente para ser detectada. Pode ainda apresentar reação cruzada com a presença de anticorpos contra outros vírus, como o H1N1 e, portanto, falso-positivo para COVID-19. São exames úteis, entretanto, para avaliação da exposição prévia ao vírus de forma tardia após o início da sintomatologia ou em assintomáticos, o que os tornam úteis para a determinação do grau de exposição de grupos ou populações, em avaliação epidemiológica, e ajudam na decisão sobre medidas de controle da doença. Os resultados costumam sair em dois ou três dias; d) testes rápidos (teste de imunocromatografia de fluxo lateral): a sua denominação relaciona-se ao fato de seu resultado corresponder a uma alteração de cor quando o sangue coletado entra em contato com o reagente. A amostra do sangue é obtida por intermédio de punção na ponta do dedo e colocada a gota em uma placa apropriada, que possui indicação visual do resultado. A confiabilidade do resultado é variável, e alta taxa de falso negativo, com menor sensibilidade. Há risco de interpretação, isto é, a pessoa pode ter sido exposta ao vírus, mas o resultado é negativo, principalmente diante de populações que possuem baixa prevalência. A sua vantagem é a de não requerer equipamentos que só permitam a sua realização em laboratórios, e os resultados saem em poucos minutos.

O seu principal uso está na grande utilidade na avaliação de inquéritos epidemiológicos, para investigação de grandes grupos da população, inclusive informando aos gestores de saúde o momento mais adequado para desativar as medidas de isolamento populacional e reabertura das atividades sociais. O controle da pandemia pode ser realizado com a ajuda substancial dos testes rápidos de avaliação viral ou de anticorpo na pessoa com ou sem sintomatologia para que possa ser rapidamente identificada como portadora do vírus e isolada adequadamente, além de detectar a disseminação viral em determinado local, para criar estratégias capazes de conter a expansão da COVID-19<sup>20-27</sup>;

16. Não existe, ainda, dados que permitam definir que certo nível de anticorpo se associa à proteção contra a exposição subsequente ao SARS-CoV-2<sup>15</sup>. As alterações laboratoriais mais comuns entre pacientes hospitalizados são constituídas pela linfocitopenia (83%); elevação da: hemossedimentação, proteína C-reativa, ferritina, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , IL-1, IL-6; e da hemostasia (tempo prolongado de protrombina, trombocitopenia, D-dímero elevado, hipofibrinogemia)<sup>16-29</sup>;
17. A imagiologia constitui-se em valiosa ajuda diagnóstica, revelando alterações pulmonares predominantes em lobo inferior, periféricas, em vidro fosco, isto é, mal definidas, com broncogramas aéreos, espessamento interlobular ou septal irregular<sup>17,18</sup>. As primeiras imagens obtidas pela tomografia computadorizada (TC) ou telerradiografia de tórax são aproximadamente normais em 15% ou 40% das vezes, respectivamente<sup>22</sup>. A rápida evolução de anormalidades pode ocorrer nas primeiras duas semanas após início da sintomatologia, e desaparecem gradualmente<sup>29-32</sup>. Os achados da TC são inespecíficos se comparados com outras infecções;
18. As medidas terapêuticas dependem das seguintes observações: a necessidade dietética e de ingestão de água devem ser normais, até que ocorram complicações que requeiram sua modificação; mais de 75% dos pacientes hospitalizados necessitam de oxigenoterapia suplementar<sup>24-29</sup>; a movimentação deve ser estimulada, mesmo que o paciente esteja em isolamento, com medidas mecânicas de proteção de edemas e estase em membros inferiores. A administração de remdesivir (antiviral)<sup>25</sup> reduz o tempo de recuperação (alta hospitalar ou não suplementação de oxigênio) de 15 para 11 dias, entretanto, requer infusão venosa e inexpressivo benefício. A administração de plasma hiperimune não reduz o tempo de recuperação<sup>24,25</sup>; e a metilprednisona (em 28 dias de observação) e a dexametasona (6mg/dia, por até 10 dias), reduzem o risco de morte em pacientes com pneumonia e SRAG<sup>25-32</sup>, com maior benefício diante de sintomatologia por mais de sete dias, e que necessitam de VM; não se observando benefício

(e até possibilidade de dano), se usadas em pacientes com menor duração das manifestações clínicas e necessidade de oxigênio suplementar<sup>2</sup>. A heparina de baixo peso molecular deve ser administrada em todos os hospitalizados<sup>24</sup>, e naqueles com D-dímero aumentado. Nos casos graves, a terapêutica se baseia, essencialmente, nos suportes básico e avançado de vida. A VM deve ser feita com proteção dos pulmões com baixo volume corrente (4-8ml/kg, peso corporal previsto), e pressão de platô inferior a 30mmHg/Hg<sup>32</sup>; sob o decúbito pronado, pressão expiratória positiva breve, e com bloqueio neuromuscular para que a ventilação seja facilitada por intermédio de cisatracúrio ou outros relaxantes musculares. Cerca de 8% dos pacientes hospitalizados apresentam coinfeção bacteriana ou fúngica, e até 72% a antibioticoterapia é de amplo espectro, inclusive com prevalência potencial de micoplasmose. Estão sob avaliação a aplicação de várias medidas, como: antivirais (favipiravir), anticorpos (plasma convalescente, imunoglobulinas hiperimunes), estatinas, terapias imunomoduladoras e com anticorpos monoclonais (tocilizumabe, sarilumabe, anakinra, ruxolitinib, pioglitazona), e antifibróticos (inibidores de tirosina quinase)<sup>31-34</sup>. Algumas drogas antivirais mostraram-se, inicialmente, úteis como: casirivimabe/imdevimabe (Roche-Regeneron) com provável efeito de redução de internação e conseqüentemente óbitos na população não vacinada, sem história prévia de infecção anterior pelo SARS-CoV-2, e com fatores de risco, com nível de certeza nas evidências muito baixo, sem dados sobre segurança e eficácia em pessoas previamente vacinadas; molnupiravir (Merck) um inibidor da protease, administrado pela via oral, que reduz em 30% as hospitalizações, mas possui controvérsia em seu risco potencial de determinar modificações genéticas virais e humanas; paxlovid (PF-07321332, Pfizer) associado à ritonavir, inibidores da protease viral, com administração via oral, de 12/12 horas, por cinco dias, a ser iniciado logo que surgir a sintomatologia, sendo observada redução de 89% nas internações e óbitos. Não existem evidências de que cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina sejam benéficas em casos leves (preventiva) ou graves; e requer ser validado o uso de plasma hiperimune (como se observa na hepatite pelo vírus B, tétano, acidente ofídico)<sup>34-39</sup>;

19. As medidas preventivas mais adequadas são as mesmas preconizadas para toda doença de transmissão aérea (teoria miasmática), isto é, o cuidado com as secreções respiratórias, a higienização das mãos, o isolamento social. As estratégias mais vitoriosas associaram: exames eficientes para detecção da presença do vírus em todas as pessoas, o que identifica portadores e os isola, e reconhece cepas e sua variação; o conhecimento adequado sobre a doença; e quarentena eficiente (incluindo proibições de viagens, e aglomerações de pessoas).

Esses cuidados permitem: a identificação precoce do vírus na naso-orofaringe, até antes do aparecimento da sintomatologia, o que permite a quarentena, redução da movimentação social e da disseminação e modificação genética viral; o treinamento de todos para identificação precoce da sintomatologia da doença; a educação para a saúde, o que possibilita a consciência da importância da distância pessoal, de pelo menos 150cm, com distâncias maiores, proporcionando maior proteção; o uso de máscaras, as N95 e as cirúrgicas, que são mais protetoras do que as de pano; a lavagem das mãos, a desinfecção de espaços de convivência. As medidas mais rigorosas, como isolamento social total, devem ser usadas somente quando tudo isto falha<sup>12,32,33</sup>;

20. Existem divergências sobre a melhor forma de aplicar o isolamento, vertical ou horizontal. Na estratégia vertical, são isoladas pessoas consideradas de risco, como: idosos, ou portadoras de diabetes mellitus, sobrepeso; comorbidades como doenças cardiorrespiratórias, autoimunes, autoinflamatórias, neoplásicas, genéticas; ou, sob uso de corticoterapia, imunomodulação, antiblásticos, radioterapia. Na estratégia horizontal, as medidas são abrangentes para o isolamento social, com restrição de mobilidade de todos os grupos populacionais, incluindo obrigação de quarentena total, e até aplicação de multas e prisão em caso de desobediência. O isolamento vertical pode favorecer o risco de expressiva contaminação e de morte em regiões, como no Brasil, onde é limitada a disponibilidade de medidas de: exame em todas as pessoas, para identificação precoce do vírus, nas vias aéreas superiores e seu reconhecimento genético; isolamento dos infectados, e oferta de produtos de higiene e limpeza; e necessidade de trabalho diário sem isolamento para a sobrevivência econômica das famílias. O entendimento da evolução da epidemia é facilitado pelo entendimento do  $R_t$  na dependência das medidas de prevenção adotadas. Este parâmetro permite estabelecer a velocidade de disseminação viral, a influência das medidas de controle instituídas, que podem demorar, pelo menos, duas semanas para se expressarem (devido ao período de incubação do vírus), e permitir os ajustes necessários para seu controle. A presença de  $R_t$  de 2% para a população brasileira de 200 milhões de pessoas, significa que cerca de 4 milhões estarão em estado grave, com necessidade de assistência intensiva, e dependência potencial de 60.000 ventiladores para uso ao mesmo tempo, o que significa a morte de muitos sem nenhum atendimento adequado<sup>11</sup>;
21. A imunização ativa baseia-se no conhecimento de como pode ser feita a estimulação das defesas humanas contra o SARS-CoV-2, entretanto, pouco é ainda conhecido, e parte do pressuposto de que pode ser efetuada pela ação de anticorpos ou atividade de linfócitos<sup>34</sup>.



São vários os imunizantes disponíveis seja a partir de: a) subunidades de proteínas virais, sendo usada, em geral, a proteína S (Novavax, Anhui Zhifa Longcom e Academia Chinesa de Ciências Médicas); b) material genético viral o RNA que instruirá a formação de proteína S viral encoberta por lipossomas (Moderna, Pfizer/BioNTech, Bayer/Curevac, Zydus Cadila); c) vetor viral como o adenovírus que carrega parte do material genético do SARS-CoV-2 para o corpo humano e que dará ao sistema imunológico humano as instruções para fazer a proteína S que ativará os LB e LT (Oxford/AstraZeneca, CanSino, Sputnik, Johnson/Janssen); d) vírus inativado como na Influenza (Coronovac). É necessária também a busca de processos capazes de impedir a penetração viral nas células, de evitar a resposta inflamatória e trombose inadequadas, de excluir e impedir a participação de agentes oportunistas, e substituir, quando pertinente, a função de órgãos funcionais principais<sup>5,27,37,39</sup>;

22. A taxa de letalidade varia acentuadamente por idade, de 0,3 até 304,9 óbitos/1.000 casos, entre pacientes nas faixas etárias entre 5 a 17 e 85 anos ou mais, respectivamente. A letalidade é de até 40% entre os internados na Unidade de Terapia Intensiva<sup>2,10,14</sup>;
23. A repercussão da infecção sobre a população determina, efetivamente, efeitos sobre o sistema de saúde, devido ao número de pacientes acometidos simultaneamente, com perda de sua capacidade funcional pulmonar, necessidade de VM, e ocupação de leitos hospitalares;
24. A infecção pelo SARS-CoV-2 deverá ser considerada, de agora para o futuro, em todo paciente com queixas respiratórias, em que o aumento da temperatura, rinorreia, dispnéia, sejam queixas predominantes, sendo necessário em todo sistema de saúde de atendimento eletivo ou de urgência, a realização de painel diagnóstico complementar diferencial, por intermédio da RCP-TR, nos terceiro a quinto dias iniciais da sintomatologia, ou o teste rápido de identificação de IgM ou IgG, após 10 a 14 dias de seu início;
25. A pandemia não pode negligenciar os vários e graves problemas de saúde pública, como: a) as mudanças ecológicas, inclusive relacionadas ao desenvolvimento econômico e uso da terra, com repercussões na agricultura, represas, mudança de ecossistemas hídricos, des- e reflorestamentos, enchentes, secas, fome, hábito alimentar inadequado, mudança climática, poluição ambiental, o que favorece a expressão da esquistossomose, febres hemorrágicas, leishmaniose, arbovírus (dengue, febre amarela, sabiá, rocio, mayaro, oropouche, chikungunya, zika); b) demografia, comportamento humano: crescimento populacional desordenado, migrações, guerras e conflitos civis, deterioração de centros urbanos, adensamento populacional, comportamento sexual, uso de drogas ilícitas pela via venosa, o que se associa com o VIH, outras doenças sexualmente transmissíveis (papiloma humano), disseminação de dengue, ressurgência da tuberculose, violência, distúrbios psiquiátricos; c) comércio e viagens internacionais, movimento de bens e pessoas, que se associam com: malária, disseminação de mosquitos vetores, reintrodução de cólera e dengue, introdução de chikungunya e zika; vírus influenza, corona, e arena; d) indústria e tecnologia: a globalização de suprimento de alimentos, mudanças de seu processamento e empacotamento; transplantes de órgãos e tecidos, uso de imunossuppressores e de antibióticos inclusive em alimentos, e o surgimento de encefalite bovina, síndrome hemolítica urêmica (*E. coli*), doenças transfusionais (hepatites, Chagas), infecção em imunossuprimidos; e) evolução dos microrganismos, com pressão seletiva e desenvolvimento de resistência: variações naturais e mutações virais (VIH, influenza e corona) e de bactérias (febre purpúrica brasileira por *H. influenzae*), resistência aos antibióticos, antivirais, antimaláricos, pesticidas; f) colapso das medidas de saúde pública: saneamento e controle de vetores inadequados, cortes em programas de prevenção de doenças (cólera, dengue, difteria, chikungunya, zika); g) modelo econômico, que considera pessoa como peça e não sujeito-essência do desenvolvimento, o que incita à ganância, indelicadeza, busca de patrimônio rápido e muito; exploração do trabalho, competição, solidão, menor capacidade afetiva, estresse, ação predatória sobre ambiente, desnutrição e superalimentação, desemprego, condições precárias de moradia, urbanização, saneamento; h) alimentos industrializados, com controle da cadeia de produção de sementes, fertilizantes, herbicidas, inseticidas, hormônios, antibióticos, o que se associa potencialmente com transgênicos, controle de produção, exploração da terra e mananciais de água; i) domínio da educação domesticadora, não libertária; e saúde desvinculada do bem-estar biopsicossocial cultural-espiritual, o que se associa, com: sociedade acrítica, limitada em autoconhecimento, discriminatória; incapaz de romper com assédio, estigma, ganância capital;
26. A segurança ao retorno das atividades após a quarentena também requer a pergunta: “É seguro reabrir escolas? É segura qualquer atividade que incluam pessoas ajuntadas e desconhecidas?” As questões de segurança são fluas quando envolvem familiares e conhecidos, o subjetivismo e a emoção predominam e não há estatística que resolva, predominando o sentimento de culpa em ter permitido o risco. A segurança plena não existe em nenhuma situação, nem mesmo em casa. Muitas pessoas falecem por queda de própria altura sem nenhum fator provocador perceptível, em sua própria casa.

O risco de contrair doença infecciosa, ou de trauma e violência física ou psíquica são comuns, sejam controlados ou não, em escola, mercado, farmácia, e outros locais. Depende da prioridade e essencialidade dada à atividade; e, se não é própria, será de alguém. As escolas, especialmente a “Escola em Casa”, constituem-se em fenômeno especial, conferindo discriminação para as categorias sociais carentes de recursos de aprendizagem e famílias menos aptas em equipamentos e habilidades necessárias. Em tudo está a ampliação das desigualdades, de curto e longo prazos, do que está estabelecido e no futuro. Trata-se, portanto, de avaliação de risco complexa. A decisão, portanto, depende da ciência, mas também da sensibilidade que interpreta riscos e avança nos desafios, mesmo que sejam imprevisíveis<sup>31</sup>.

## CONCLUSÃO

O custo que a pandemia está a impor ao ser humano e sua sociedade, seja de vidas, da economia e da organização social, requer reflexão ampla de toda a sociedade. O valor da economia (que é humana, mas valoriza mais algumas vidas humanas) sobressai ao da vida humana em geral? Não é o momento de as agências de fomento da economia sustentarem a vida, sem a intermediação da lógica de mercado, para que a vida seja recomposta? A gripe espanhola seguiu-se com a Grande Depressão e a Segunda Guerra Mundial. Será que a guerra declarada pela Rússia à Ucrânia, com a participação da Comunidade Européia e os Estados Unidos promoverá nova revolução geopolítica e econômico-financeira global?

É evidente e espantoso que nenhum país, por mais dominante que seja, se encontra preparado para enfrentar tamanho desafio, seja de organização de serviços de saúde, integração político-ideológica e econômico-financeiro. A imponderabilidade convida à solidariedade como única forma da perspectiva de mundo melhor e sinaliza que não haverá possibilidade humana sem pensar o mundo de forma ampla, interativa, com perspectivas comuns de ações para a proteção da vida e da natureza. É evidente como o papel da educação, da pesquisa, da liberdade da crítica e criação, da solidariedade e da compaixão, continuam a fundamentar o sentido da existência humana. O Sistema Único de Saúde mostrou a que veio, em toda a sua importância social, mesmo com o seu subfinanciamento e riscos espasmódicos de desestatização. Não foi necessário nenhum extraterrestre mostrar ao ser humano o quanto precisa de ser solidário.

## COPYRIGHT

Copyright© 2022 Pedroso et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

## REFERÊNCIAS

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. 2020 Jul; [acesso em 2020 Dez 07]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
2. Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46:1590-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06140-0>
3. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Mar;583:282-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
4. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar;395(10226):809-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
5. Lima EJJ, Almeida AM, Kfour RA. Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2021 Feb;21(Supl 1):S13-S9. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100002>
6. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Feb;21(2):73-82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
7. Pan M, Lednický JA, Wu CY. Coleta, dimensionamento de partículas e detecção de vírus transportados pelo ar. *J Appl Microbiol*. 2019 Dez;127(6):1596-611.
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Centros de controle e prevenção de doenças, visão geral dos testes para SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Atlanta: CDC; 2021; [acesso em 2020 Ago 07]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections - more than just the common cold. *JAMA*. 2020 Feb;323(8):707-8.
10. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Organização Mundial da Saúde (OMS). Atualização epidemiológica: doença causada pelo coronavírus (COVID-19), 19 de março de 2022. Washington, DC: OPAS/OMS; 2022.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrier T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 Abr;181(2):271-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
12. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Mai;46:1603-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Abr;8(4):420-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

14. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020 Mai;172(9):577-82. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
15. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>
16. Gonzalez-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is “happy hypoxia” in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Autonomic Res.* 2020 Jun;30:331-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>
17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Q, Chang J, Hong C, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Abr;77(6):683-90. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Abr;277(8):2251-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
19. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Jun;24(1):346. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03009-y>
20. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020 Abr;58:e00776-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-20>
21. Organização Mundial de Saúde (OMS). SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide, 21 de dezembro de 2020 [Internet]. Geneva: OMS; 2020; [acesso em 2020 Dez 21]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2 [Internet]. Atlanta: CDC; 2021; [acesso em 2022 Mar 05]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
23. European Commission (EC). Directorate-General for Health and Food Safety. European Commission - a common list of covid-19 rapid antigen tests, including those of which their test results are mutually recognised, and a common standardised set of data to be included in Covid-19 test result certificates, 17 de fevereiro de 2021 [Internet]. Brussels: EC; 2021; [acesso em 2022 Out 14]. Disponível em: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-10/covid-19\\_eu-common-list-antigen-tests\\_en\\_1.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-10/covid-19_eu-common-list-antigen-tests_en_1.pdf)
24. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Ago;2021(3):CD013705. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>
25. Zhenyu HE, Ren L, Yang J, Guo L, Feng L, Ma C, et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. *Lancet.* 2021 Mar;397(10279):1075-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00238-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5)
26. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbls SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet.* 2021 Mar;397(10280):1204-12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4)
27. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021 Fev;21(2):73-82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
28. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Mai;323(22):2249-51. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
29. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Abr;20(4):425-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
30. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020 Fev;295(3):200463. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
31. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mai;382(19):1787-99. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
32. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Fev;30(3):269-71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
33. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020 Jun;324(5):460-70. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
34. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, Van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020 Mai;11(1):2251. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
35. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *J Clin Virol.* 2020 Jun;127:104380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104380>
36. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med.* 2021 Jun;384(8):693-704. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
37. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020 Jun;395(10242):1973-87. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)

38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptom-based strategy to discontinue isolation for persons with COVID-19 [Internet]. Atlanta: CDC; 2020; [acesso em 2020 Jul 06]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88537>
39. Lurie NM, Saviile M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med*. 2020 Mai/2020;382:1969-73. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>

